

SKRIPSI

AMELIA WULANDARI

**STUDI PENGGUNAAN *CALCIUM CHANNEL*
BLOCKER (CCB) PADA PASIEN
STROKE ISKEMIK
(Penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo)**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

2017

Lembar Pengesahan

**STUDI PENGGUNAAN *CALCIUM CHANNEL*
BLOCKER (CCB) PADA PASIEN
STROKE ISKEMIK
(Penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo)**

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Malang
2017**

Oleh:

**AMELIA WULANDARI
NIM: 201310410311060**

Disetujui Oleh:

Pembimbing I



**Nailis Syifa, S.Farm, M.Sc., Apt.
NIP. 11413110522**

Pembimbing II



**Drs. Didik Hasmono, MS., Apt.
NIP. 195809111986011011**

Lembar Pengujian

**STUDI PENGGUNAAN *CALCIUM CHANNEL*
BLOCKER (CCB) PADA PASIEN
STROKE ISKEMIK
(Penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo)**

SKRIPSI

**Telah diuji dan dipertahankan di depan tim penguji pada tanggal
21 September 2017**

Oleh:

**AMELIA WULANDARI
NIM: 201310410311060**

Disetujui Oleh:

Penguji I



**Nailis Syifa, S.Farm, M.Sc., Apt.
NIP. 11413110522**

Penguji II



**Drs. Didik Hasmono, MS., Apt.
NIP. 195809111986011011**

Penguji III



**Hidajah Rahmawati, S.Si., Apt., Sp.FRS
NIP UMM. 14406090449**

Penguji IV



**Dra. Lilik Yusetyani, Apt., Sp.FRS
NIP. 11407040450**

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran ALLAH SWT atas karunia rahmat dan hidayah-NYA, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **STUDI PENGGUNAAN *CALCIUM CHANNEL BLOCKER* (CCB) PADA PASIEN STROKE ISKEMIK (Penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo)**.

Skripsi ini diajukan oleh penulis untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang. Oleh adanya keterbatasan ilmu dan pengetahuan maka penulis membutuhkan dukungan serta peran dari pihak lain dalam penyelesaian skripsi ini. Dengan demikian, pada kesempatan tersebut penulis dengan segala ketulusan hati ingin menyampaikan terima kasih kepada

1. ALLAH SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-NYA sehingga penulis tergerak hatinya dan mampu untuk segera menyelesaikan tugas skripsi ini dengan semaksimalnya.
2. Bapak Yoyok Bakti Prasetyo, M.Kep., Sp.Kom. selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menuntut ilmu di Universitas Muhammadiyah Malang.
3. Direktur RSUD Kabupaten Sidoarjo beserta jajaran yang telah mengizinkan dan memberi kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian di RSUD Kabupaten Sidoarjo.
4. Ibu Nailis Syifa', S.Farm., M.Sc., Apt. selaku Ketua Prodi Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang dan selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktunya untuk selalu membimbing penulis dalam memperbaiki tulisan dan karya skripsi tersebut.
5. Bapak Drs. Didik Hasmono, MS., Apt. selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk mengarahkan, mendidik, serta memotivasi penulis dalam penulisan tugas skripsi tersebut.
6. Ibu Hidajah Rachmawati, S.Si., Apt., Sp.FRS. selaku penguji I dan Ibu Dra. Lilik Yusetyani, Apt., Sp.FRS. selaku penguji II yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun motivasi penulis dalam memperbaiki tulisannya serta pertanyaan-pertanyaan yang membuka wawasan penulis lebih dalam.
7. Seluruh Staf dan Pegawai RMK RSUD Kabupaten Sidoarjo yang telah banyak membantu penulis dalam proses pemilihan dan penyalinan data.
8. Seluruh Dosen Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang yang telah bersedia mengajarkan ilmu yang bermanfaat bagi penulis dan mendidik penulis menjadi pribadi calon apoteker yang bertanggungjawab.
9. Seluruh Staf Tata Usaha Program Studi Farmasi yang telah banyak membantu dalam proses administrasi penulis, terutama untuk Mas Alfian dan Mas Taufik.

10. Ucapan rasa terima kasih dan syukur terungkap dengan penuh rasa hormat untuk kedua orang tua penulis Ibu Rusbiah dan Bapak Ruslan yang senantiasa memanjatkan doa dan menghantarkan semangatnya dengan cara apapun agar penulis mampu menyelesaikan tugas skripsi dan berhasil menjadi Sarjana Farmasi.
11. Untuk adik-adik tercinta Lala dan si kembar Raisya Raisyi yang selalu memberikan semangat dalam mengerjakan tugas skripsi ini.
12. Untuk sahabat, partner kuliner, teman jalan-jalan, teman kelahi, dan mudah-mudahan menjadi teman hidup, Andi Muhammad Nur, S.H. yang telah bersedia mendengarkan keluh kesah, menemani disaat susah dan senang, mendukung, mendoakan, dan membantu selama penulis menyelesaikan skripsi hingga berhasil sampai di tahap ini. Terus temani di proses-proses kehidupan selanjutnya yaa ☺
13. Untuk sahabat tersayang dan tercinta Niarisa Rudi Agustiani, Tri Widia Astuti, Erni Wahyuni, dan Reviani yang selalu bersedia menemani, menasihati, mendengarkan keluh kesah dan rintangan selama penulis menjalani studi strata-1 farmasi ini.
14. Untuk keluarga Aspuri Bulungan tercinta, Eci, Dita, Simii, Kak Maya, Kak Aida, Kak Devi, Kak Imung, Kak Shella, Kak Meme, Kak Gita, Kak Iis ndut, Kak Tew, Kak Nunik, Kak Iz, Nanda, Yanti, Mutia, Amey, Rima, Vili, Risma, yang telah memberikan kehangatan seperti keluarga sendiri selama 4 tahun penulis menempuh pendidikan di perantauan ini. Beruntung satu episode kehidupan pernah terlewati bersama kalian ☺
15. Untuk teman skripsi klinis Revi, Naniek, Oyi, Umik, Manggi, Anita, Kasnita, Dila yang selalu bersedia membantu dan memberikan saran terbaiknya.
16. Semua pihak yang belum dapat disebutkan namanya, penulis mohon maaf sebesar-besarnya dan terima kasih banyak atas segala doa dan dukungannya.

Semoga ALLAH SWT melimpahkan rahmat dan anugerah-NYA atas segala bantuan, dukungan, dan bimbingan yang telah diberikan kepada penulis dalam penyusunan naskah skripsi ini. Untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca. Terakhir yang dapat disampaikan, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat pada khususnya bagi penulis dan bagi pembaca pada umumnya.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, 24 Agustus 2017
Penyusun

Amelia Wulandari

RINGKASAN

Stroke adalah penurunan sistem syaraf pusat secara tiba-tiba yang berlangsung setidaknya 24 jam dan diduga berasal dari pembuluh darah. Stroke bisa berupa iskemik atau hemoragik. Serangan iskemik sementara atau *Transient Ischemic Attacks* (TIAs) adalah iskemik sistem syaraf pusat yang menurun selama kurang dari 24 jam dan biasanya kurang dari 30 menit. WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang stroke yang cukup besar untuk tahun-tahun mendatang. Di Indonesia Prevalensi Stroke tertinggi di Sulawesi Utara (10,8%), diikuti DI Yogyakarta (10,3%), Bangka Belitung dan DKI Jakarta masing-masing 9,7 per mil. Prevalensi Stroke berdasarkan terdiagnosis tenaga kesehatan dan gejala tertinggi terdapat di Sulawesi Selatan (17,9%), DI Yogyakarta (16,9%), Sulawesi Tengah (16,6%), diikuti Jawa Timur sebesar 16 per mil.

Faktor resiko potensial yang bisa dikendalikan pada penyakit stroke diantaranya hipertensi, penyakit jantung, fibrilasi atrium, endokarditis, stenosis mitralis, infark jantung, merokok, *Transient Ischemic Attack* (TIA), dan stenosis karotis asimtomatik. Sedangkan faktor yang tidak bisa dikendalikan yaitu umur, jenis kelamin, hereditas, ras dan etnis, serta geografi. Hipertensi merupakan salah satu penyakit degeneratif yang memicu terjadinya penyakit kardiovaskuler dan ikut serta dalam peningkatan proporsi kematian akibat penyakit tidak menular seperti jantung dan stroke.

Tujuan utama terapi stroke adalah untuk mengurangi cedera neurologis yang sedang berlangsung dan menurunkan mortalitas dan kecacatan jangka panjang, mencegah komplikasi sekunder imobilitas dan disfungsi neurologis, serta mencegah stroke kambuh. Pemilihan obat antihipertensi yang tepat baik secara empiris maupun definit akan sangat membantu dalam pencegahan kondisi pasien ke arah yang lebih buruk dan mempercepat perbaikan pemulihan pasien. Dikenal lima kelompok obat yang lazim digunakan pada penanganan hipertensi yaitu : ACEI (*Angiotensin Converting Enzim Inhibitor*), diuretik, ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*), CCB (*Calcium Channel Blocker*), dan β -Blokas. Antihipertensi golongan CCB dapat menurunkan insiden stroke 38% pada pasien stroke dengan hipertensi. CCB juga telah terbukti memberikan perlindungan yang lebih baik untuk penanganan stroke dibandingkan obat yang lain seperti *ACE inhibitor*, β -blokas, dan diuretik. CCB memiliki mekanisme kerja dengan memblokir saluran kalsium, sehingga mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam sel. Hal ini menyebabkan vasodilatasi dan penurunan yang sesuai pada tekanan darah. Namun golongan CCB yang direkomendasikan untuk mengatasi hipertensi dengan penyakit *chronic cerebrovascular* adalah golongan *long-acting* dihidropiridin.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pola penggunaan *Calcium Channel Blocker* (CCB) yang diterima pasien stroke iskemik di RSUD Sidoarjo serta mengkaji terapi CCB terkait jenis, dosis, rute, interval pemberian, frekuensi dan lama penggunaan terapi yang dikaitkan data klinik dan data laboratorium pasien.

Penelitian ini dilakukan secara deskriptif retrospektif dengan mengambil data pasien stroke iskemik yang dirawat di instalasi rawat inap di RSUD Sidoarjo. Sampel berupa RMK yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Hasil penelitian didapatkan 20 RMK sebagai sampel penelitian dari 209 populasi. Dari pasien yang memenuhi kriteria inklusi 50% pasien laki-laki dan 50% pasien perempuan. Kelompok usia yang paling banyak terkena stroke iskemik adalah kelompok usia 50-59 tahun dengan jumlah pasien laki-laki sebanyak 5 pasien (25%) dan perempuan 3 pasien (15%) dengan total 8 pasien (40%). Penggunaan terapi CCB tunggal sebanyak 18 pasien (46,1%), kombinasi dua sebanyak 13 pasien (33,3%), kombinasi tiga 4 pasien (10,3%), kombinasi empat 3 pasien (7,7%), dan kombinasi lima 1 pasien (2,6%). Penggunaan CCB tunggal paling banyak adalah nifedipin (1x30mg) PO pada 7 pasien (38,9%). Kombinasi CCB yang paling banyak adalah amlodipin (1x5mg) PO dengan candesartan (1x8mg) PO pada 3 pasien (14,3%). Pergantian penggunaan CCB dengan antihipertensi lain sebanyak 16 pasien dengan masing-masing persentase sebesar 6,25%.

Penggunaan antihipertensi golongan CCB yang diberikan pada pasien stroke iskemik di RSUD Sidoarjo terkait dosis, rute pemberian, interval pemberian, serta frekuensi pemberian sudah sesuai dengan beberapa literatur yang ada.

DAFTAR SINGKATAN

ACE	= <i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>
AF	= <i>Atrial Fibrillation</i>
AHA	= American Heart Association
ARB	= <i>Angiotensin Receptor Bloker</i>
ASA	= American Stroke Association
AVM	= <i>Arteriovenous malformation</i>
BMI	= <i>Body mass index</i>
CCB	= <i>Calcium Channel Blocker</i>
Cl ⁻	= <i>Chlorine</i>
CT	= <i>Computerized tumography</i>
CV	= <i>Cerebral Vasospasm</i>
d.d	= de die (sehari)
FDA	= <i>Food and Drug Administration</i>
GCS	= <i>Glasgow Coma Scale</i>
GD	= Gula Darah
GDP	= Gula Darah Puasa
Hb	= <i>Hemoglobin</i>
Hct	= <i>Hematocrit</i>
HCO ₃ ⁻	= Bikarbonat
HDL	= <i>High Density Lipoprotein</i>
HTS	= <i>Hypertonic Saline</i>
ICH	= <i>Intracerebral Hemorrhagic</i>
INF	= Internasional Rasio Normalisasi
KB	= Keluarga Berencana
LDL	= <i>Low Density Lipoprotein</i>
LED	= Laju Endap Darah
MCV	= <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MCH	= <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>

MCHC	= <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>
mg	= Miligram
MPV	= <i>Mean Platelet Volume</i>
MRI	= <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
Na+	= Natrium
NVAF	= <i>Non Valvular Atrial Fibrillation</i>
PDW	= <i>Platelet Distribution Width</i>
PERDOSSI	= Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia
RDW	= <i>Red Cell Distribution</i>
RMK	= Rekam Medik Kesehatan
RR	= <i>Respiration Rate</i>
SAH	= <i>Subarachnoid Hemorrhagic</i>
TIA	= Transient Ischemik Attack
TG	= Trigliserida
WBC	= <i>White Blood Cell</i>
WHR	= <i>Waist- hip ratio</i>

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PENGUJIAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
RINGKASAN.....	vi
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Bagi Peneliti.....	4
1.4.2 Bagi Rumah Sakit.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Anatomi Otak	6
2.2 Definisi Stroke.....	7
2.3 Epidemiologi Stroke	8
2.4 Klasifikasi dan Etiologi Stroke.....	8
2.4.1 Stroke Iskemik	9
2.4.1.1 Trombosis	9
2.4.1.2 Emboli	9
2.4.2 Stroke Hemoragik	10
2.4.2.1 Perdarahan Subarachnoid (SAH).....	11
2.4.2.1 Perdarahan Intracerebral (ICH).....	11

2.4.2.1 Hematoma Subdural.....	11
2.5 Patofisiologi Stroke Iskemik	12
2.6 Patofisiologi Stroke Hemoragik	13
2.7 Faktor Risiko	14
2.7.1 Faktor yang Tidak Dapat Dimodifikasi	14
2.7.2 Faktor yang Dapat Dimodifikasi	16
2.8 Tanda dan Gejala Stroke	17
2.9 Penatalaksanaan Terapi Umum Stroke	18
2.10 Terapi Khusus Stroke Hemoragik	19
2.11 Terapi Khusus Stroke Iskemik	20
2.11.1 Neuroprotektan.....	20
2.11.1.1 Sitikolin	20
2.11.1.2 Pirasetam	21
2.11.2 Terapi Trombolitik	22
2.11.2.1 Alteplase	22
2.11.3 Antiplatelet.....	23
2.11.3.1 Aspirin	23
2.11.3.2 Clopidogrel	24
2.11.4 Antikoagulan	25
2.11.4.1 Warfarin.....	25
2.11.5 Antihipertensi.....	26
2.11.5.1 Diuretik.....	27
2.11.5.2 ACE Inhibitor	27
2.11.5.3 Angiotensin Reseptor Blocker (ARB)	28
2.11.5.4 β -Bloker.....	28
2.11.5.5 Calcium Channel Blocker (CCB)	29
2.11.5.5.1 Amlodipin.....	30
2.11.5.5.2 Nikardipin.....	33
2.11.5.5.3 Nifedipin.....	34
2.11.5.5.4 Diltiazem	36
2.11.5.5.5 Verapamil	37
2.11.6 Antidislipidemia	38
2.11.6.1 Statin	38
2.11.6.2 Fibrat	39

2.12 Penggunaan CCB pada Pasien Stroke Iskemik	39
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....	41
BAB IV METODE PENELITIAN	43
4.1 Rancangan Penelitian.....	43
4.2 Populasi dan Sampel.....	43
4.3 Bahan Penelitian	44
4.4 Instrumen Penelitian	44
4.5 Tempat dan Waktu Penelitian	44
4.6 Definisi Operasional	44
4.7 Metode Pengumpulan Data.....	45
4.8 Analisis Data	45
BAB V HASIL PENELITIAN.....	47
BAB VI PEMBAHASAN.....	56
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	68
5.1 Kesimpulan	68
5.2 Saran	68
DAFTAR PUSTAKA.....	69
LAMPIRAN	73

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel II.1 Rekomendasi Farmakoterapi untuk Stroke Iskemik.....	20
Tabel II.2 Kriteria inklusi dan eksklusi pemakaian alteplase.....	23
Tabel II.3 Sediaan Amlodipin di Indonesia	31
Tabel II.4 Sediaan Nikardipin di Indonesia	34
Tabel II.5 Sediaan Nifedipin di Indonesia	35
Tabel II.6 Sediaan Diltiazem di Indonesia	37
Tabel II.7 Sediaan Verapamil di Indonesia	38
Tabel V.1 Distribusi jenis kelamin pasien	48
Tabel V.2 Distribusi usia pasien.....	48
Tabel V.3 Status Penjaminan biaya pengobatan pasien.....	48
Tabel V.4 Distribusi Faktor Resiko Pasien Stroke Iskemik	49
Tabel V.5 Distribusi Klasifikasi Stroke Iskemik pada Pasien.....	49
Tabel V.6 Pola Terapi CCB Pasien Stroke Iskemik	49
Tabel V.7 Profil Penggunaan Terapi CCB Tunggal	50
Tabel V.9 Terapi Utama pada Stroke Iskemik	50
Tabel V.9 Profil Penggunaan Kombinasi CCB dengan Antihipertensi lain	51
Tabel V.10 Profil Penggunaan CCB dengan pergantian (<i>switch</i>)	53
Tabel V.11 Lama Terapi CCB pada Pasien Stroke Iskemik	55
Tabel V.12 Lama MRS Pasien Stroke Iskemik.....	55
Tabel V.13 Kondisi KRS Pasien Stroke Iskemik	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi Otak	6
Gambar 2.2 Etiologi Stroke Iskemik	10
Gambar 2.3 Stroke Hemoragik	11
Gambar 2.4 Perbedaan SAH dan ICH	12
Gambar 2.5 Struktur Amlodipin	30
Gambar 2.6 Struktur Nikardipin	33
Gambar 2.7 Struktur Nifedipin	34
Gambar 2.8 Struktur Diltiazem	36
Gambar 2.9 Struktur Verapamil	37
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual.....	41
Gambar 3.1 Kerangka Operasional.....	42
Gambar 5.1 Skema Inklusi dan Eksklusi Penelitian pada Pasien Stroke.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
Lampiran 1 Daftar Riwayat Hidup	73
Lampiran 2 Surat Pernyataan	74
Lampiran 3 Keterangan Kelaikan Etik (Ethical Clearance)	75
Lampiran 4 Surat Jawaban Ijin Penelitian	76
Lampiran 5 Nota Dinas	77
Lampiran 6 Daftar Nilai Normal Data Klinik dan Data Laboratorium	78
Lampiran 7 Lembar Pengumpulan Data Pasien Penyakit Stroke Iskemik	79
Lampiran 8 Tabel Data Induk.....	142

DAFTAR PUSTAKA

- Alawneh, J.A., Clatworthy, P.L., Morris, R.S., Warburton, E., 2011. Stroke Management. **BMJ Publishing Group**, Clinical Evidence 06:201.
- American Stroke Association, 2012. Stroke. **Power to End Stroke**, 6/12LN1466.
- Balitbang Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS*. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI.
- Bansal, S., Sangha, K.S., Khatri, P. 2013. Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke. **Am J Cardiovasc Drugs** : 13(1).
- Brust John, C.M., 2012. **Current Diagnosis & Treatment Neurology, Second Edition**. New York: The Mc-Graw-Hill Companies, pp 102-127.
- Bushnell CD, Johnston DC, Goldstein LB, 2014. **Retrospective Assessment of Initial Stroke Severity Comparis** ; on of the NIH Stroke Scale and the Canadian Neurological Scale.
- Calderon, R.M., Cubeddu, L.X., Goldberg, L.B., Schiff, E.R., 2010. Statins in the Treatment of Dyslipidemia in the Presence of Elevated Liver Aminotransferase Levels: A Therapeutic Dilemma. **Mayo Clin Proc**, 85(4):349-356.
- Dinata, C. A., et al. 2013. Gambaran Faktor Risiko dan Tipe Stroke pada Pasien Rawat Inap di Bagian Penyakit Dalam RSUD Kabupaten Solok Selatan Periode 1 Januari 2010 - 31 Juni 2012. **Jurnal Kesehatan Andalas** : 2(2).
- Dipiro, J.T., et al. 2015. *Pharmacotherapy Handbook*. Ninth Edition. USA : The Mc Graw Hill Company.
- Dipiro, J.T., et al. 2012. *Pharmacotherapy Handbook*. Eighth Edition. USA : The Mc Graw Hill Company.
- Dipiro, J.T., et al. 2009. *Pharmacotherapy Handbook*. Seventh Edition. USA : The Mc Graw Hill Company.
- Doijad RC, et al. 2012. Therapeutic Applications of Citicoline and Piracetam as Fixed Dose Combination. **Asian J Biomedical and Pharm Sci** 2(12): 15-20.
- Elgendy, et al. 2012. Role of Piracetam in Treatment of Cerebral Palsy Disease. **Journal of Behavioral health** : Vol (1) page 53-58.

- Fagan, S.C., dan Hess, D.C., 2008. *Stroke* dalam Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G., Wells, B.C., & Posey, L.M., **Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach**, Seventh Edition. Appleton and Lange New York.
- Goldstein, L.B., 2011. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. **American Stroke Association**, 42:517–584.
- Grossman, William and Donald S. Baim. 2011. **Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention**. Lippincott Williams & Wilkins 1-9.
- Guo, Y., Li, P., Guo, Q., Shang, K., Yan, D., Du, S., Lu, Y., 2013. Pathophysiology and Biomarkers in Acute Ischemic Stroke –A Review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, 12 (6): 1098-1105.
- Hariyono, Tjipto. 2007. **Hipertensi dan Stroke**. SMF Ilmu Penyakit Syaraf RSUD Banyumas.
- Harvey, R. A. dan Champe, P.C. 2013. **Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 4**. C. Ramadhani, Dian [*et al*], Tjahyanto, Adhi, Salim, ed. Jakarta : Buku Kedokteran EGC.
- Hossmann, K.A., Heiss, W.D., 2012. **Textbook of Stroke Medicine**. London: Cambridge University Press, page 1-10.
- Jung, S.Y., et al. 2011. Short-acting Nifedipine and Risk of Stroke in Elderly Hypertensive Patients. Korea : **AAN Enterprises Inc**.
- Katzung, Bertram G., Masters, Susan B., and Trevor, Anthony J., 2012. **Basic & Clinical Pharmacology 12th Edition**. New York: The McGraw-Hills Companies.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. **Buku Pegangan Sosialisasi Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dalam Sistem Jaminan Sosial Nasional**. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Lisabeth, Lynda PhD., Dr Bushnell, Cheryl MD., 2012. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. **The Lancet Neurology**. Vol 11, Issue I, January 2012, Page 82-91.

- Ma, Cong., et al. 2012. Cardiovascular and Cerebrovascular Outcomes in Elderly Hypertensive Patients Treated with either ARB or ACEI. **J Geriatric Cardiol** , 9 : 252-257.
- Maas, M.B., Safdieh, J., 2009. Ischemic Stroke: Pathophysiology and Localization. **Hospital Physician Board Review Manual**, 13(1).
- Mandal, D.K., 2013. World Stroke Day 2012. **Stroke Foundation of Bengal**, Regd. No. 37041 of 2006-2007.
- McEvoy, G.K., 2008. **AHFS Drug Information**. Maryland : American Society of Health-System Pharmacist, Inc.
- Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. 2014. **Guidelines for the Primary Prevention of Stroke**: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Primary Association. 45(12): 3754-3832.
- Mozaffarian D, et al. 2016. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update A Report From the American Heart Association. **AHA Journal**.
- Nafrialdi., Setawati, A., 2007. **Farmakologi dan Terapi**. Edisi 5. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran UI, Jakarta.
- Nastiti, Dian. 2012. Gambaran Faktor Resiko Kejadian Stroke Pada Pasien Rawat Inap Di Rumah sakit Krakatau Medika Tahun 2011. Depok: **Skripsi**.
- National Stroke Association. 2013. Explaining Stroke: National Stroke Association.
- Pinzon, R & Asanti, L. 2010. *Awat stroke*. Yogyakarta : Penerbit Andi.
- R.A, Nabyl, 2012. **Deteksi dini dan gejala dan pengobatan stroke, solusi hidup sehat bebas stroke**. Yogyakarta: Aulia Publishing.
- Ravenni, R. et al. 2011. Primary Stroke Prevention And Hypertension Treatment: Which Is The First-Line Strategy?. Italy : **Neurology International Licensee PAGEpress**.
- Roveny. 2015. **Antikoagulan untuk Stroke Iskemik Kardioemboli**. CDK-228/ Vol. 42, No. 5, Page 345-349.
- Sabín, J.A., and Román, G.C., 2013. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. **Brain Sci**, 3:1395-1414.

- Sacco, R.L., et al, 2013. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. **American Stroke Association**, 44:2064-2089.
- Sedjatiningsih, W., et al. 2012. Pengaruh Pemberian Obat Antihipertensi terhadap Penurunan Tekanan Darah Pasien Stroke Iskmeik Akut yang Menjalani Rawat Inap di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. **Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi**, Vol. 2 No. 4, p.203-208.
- Setyopranoto, I. 2011. Stroke : Gejala dan Penatalaksanaan. **Cermin Dunia Kedokteran**, Edisi Mei – Juni, Volume 38.
- Shao, H., Chen, L., Xu, J., 2011. Treatment of Dyslipidemia in the Elderly. **Journal of Geriatric Cardiology**, 8: 55-64.
- Sofyan Muhrini Aisyah, Yulieta Ika M, Yusuf Hamr Sihombing. 2012. **Hubungan Umur, Jenis Kelamin, dan Hipertensi dengan Kejadian Stroke pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Umum Provinsi Sulawesi Tenggara**. Jurnal Universitas Haluoleo Kendari.
- Stroke Foundation*. 2016. Diabetes and Stroke. <https://strokefoundation.org.au/en/AboutStroke/Preventingstroke/Stroke-risk-factors/Diabetes-and-stroke>, diakses tanggal 11 Januari 2017.
- Tatro, D.S. 2008. Drug **Interaction Facts 7th Edition**. St Louis Missouri: A Wolters Kluwer Company.
- Tavakkoli, F. 2011. **Review of the Role of Mannitol in the Therapy of Children**. Baltimore : Maryland.
- Varona, J.F., 2012. Diagnostic Work-Up and Etiology in Ischemic Stroke in Young Adults: Before and Now. **J Neurol Neurophysiol**, 3:133.
- Wang, Y., et al., 2013. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. **The New England Journal of Medicine**, 369:11-19.
- Wasay, M., et al. 2014. Stroke in South Asian Countries. **Macmillan Publishers Limited**, Vol. 10, p. 135-143.
- Yang, F., Lei, H., Jiang, W., Jiang, W., Han, J., Zhao, G., 2014. Initial 3-Weeks' Apixaban Versus Dual-Antiplatelet Therapy (Clopidogrel and Aspirin) Followed by Clopidogrel Alone in HighRisk Patients with Acute Non-

Disabling Cerebrovascular Events (ADANCE): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. **Clin Drug Investig**, 34:755–761.

Zhou, et al. 2013. **Lipid management in the prevention of stroke: a meta-analysis of fibrates for stroke prevention**. China: BioMed Central Ltd.